

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



507, 924
Rec'd PCT/PTO 16 SEP 2004



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
25. September 2003 (25.09.2003)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/077967 A1

PCT

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61L 31/16

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE03/00848

(22) Internationales Anmeldedatum:
17. März 2003 (17.03.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
202 04 258.8 16. März 2002 (16.03.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): AACHEN RESONANCE ENTWICKLUNGSGESELLSCHAFT FÜR MAGNETRESONANZ - KOMPATIBLE MEDIZINPRODUKTE MBH [DE/DE]; Gut Steeg, 52074 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KLEE, Doris [DE/DE]; Preussweg 64, 52074 Aachen (DE). WEISS, Norbert [DE/DE]; Himmerich 38, 52525 Heinsberg (DE). RÜBBEN, Alexander [DE/DE]; Gut Steeg 20, 52074 Aachen (DE). BÜCKER, Arno [DE/DE]; Leopoldstrasse 9, 52349 Düren (DE).

(74) Anwalt: SCHÜSSLER, Andrea; PAe Huber & Schüssler, Truderinger Strasse 246, 81825 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: DEPOSITION METHOD FOR ENDOPROSTHESES PROVIDED FOR CONSTANTLY ADMINISTERING MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: ABSCHIEDUNGSVERFAHREN FÜR ENDOPROTHESEN ZUR GLEICHMÄSSIGEN MEDIKAMENTEN-ABGAB

(57) **Abstract:** The invention relates to a deposition method for applying an active substance to an endoprosthesis having a thin polymer coating. The inventive deposition method, which can be carried out in a technically simple manner, enables a slow and largely constant administering of an active substance as cited in the example of tretinoin in Figure 1. Since additional processing steps are not required after the application of the active substance(s), it is unnecessary to worry about the active substance being broken down, for example, by the application of a second polymer coating. As a result, even relatively unstable active substances, e.g. tretinoin, can be applied without any difficulties to the endoprosthesis.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung beschreibt ein Abscheidungsverfahren zum Aufbringen eines Wirkstoffes auf eine Endoprothese mit dünner Polymerbeschichtung. Mit Hilfe des erfindnerischen, technisch einfach durchführbaren Abscheidungsverfahrens gelingt es, eine langsame und weitgehend konstante Wirkstoffabgabe, wie am Beispiel von Tretinoin in Abbildung 1 belegt, zu bewirken. Da weitere Verarbeitungsschritte nach dem Aufbringen des oder der Wirkstoffe nicht notwendig sind, muss keine Zerstörung des Wirkstoffes durch zum Beispiel das Aufbringen einer zweiten Polymerbeschichtung befürchtet werden. Somit können auch relative instabile Wirkstoffe, wie zum Beispiel Tretinoin, problemlos auf die Endoprothese aufgebracht werden.

WO 03/077967 A1

ABSCHIEDUNGSVERFAHREN FÜR ENDOPROTHESEN ZUR GLEICHMÄSSIGEN MEDIKAMENTENABGABE

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Erzeugung von Endoprothesen (z.B. Stents) mit gleichmäßiger Wirkstoffabgabe, die durch die Löslichkeit des Wirkstoffs im Gewebe bedingt ist. Die Stents werden zunächst mit einer funktionellen Polymerschicht versehen, um die Beladungsmenge mit dem Wirkstoff zu erhöhen und zusammen mit dem beschriebenen Abscheidungsverfahren eine gleichmäßige Wirkstoffabgabe zu erreichen.

Die sogenannten "minimalinvasiven Verfahren" nehmen in der Medizin einen immer größeren Stellenwert ein. Im Rahmen der Radiologie ist hierbei die interventionelle Radiologie anzusprechen, die wesentlich zur Entwicklung minimalinvasiver Techniken und hierfür notwendiger Geräte und Prothesen aus geeigneten Materialien beigetragen hat. So werden heute kleine Metallgitter als Gefäßendoprothesen, sog. Stents, sowohl von Kardiologen als auch von Radiologen in Gefäße eingesetzt, um diese offen zu halten. Bei herkömmlichen Stents kommt es jedoch häufig zu einer Verdickung der Gefäßwand mit konsekutiver Lumeneinengung im Bereich des Stents durch eine Zellproliferation oder durch eine Anlagerung von Zellen.

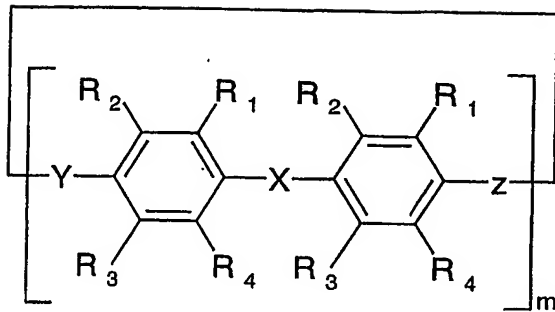
Durch Medikamentenabgabe von der Stentoberfläche, die zur Verbesserung der Medikamentenbeladung und Medikamentenabgabe strukturiert und/oder mit einer geeigneten polymeren Beschichtung versehen sein kann, kann diesem Problem entgegengewirkt werden. Dies wird zumindest von ersten Studien, die allerdings noch keine Langzeiterfahrungen über mehrere Jahre beinhalten, nahegelegt (Sousa JE, et al. Sirolimus-eluting stent for the treatment of in-stent restenosis: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation*, 2003; 107: 24-27).

Zur Herstellung der beschichteten Endoprothesen wurden verschiedene Verfahren vorgeschlagen. Als Stand der Technik kann das Aufbringen einer Polymerbeschichtung und

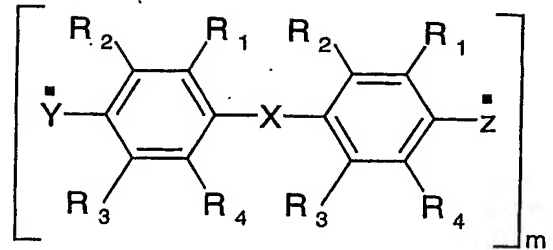
die anschließende Bindung eines Wirkstoffes mittels verschiedener Verfahren an das Polymer angesehen werden. Um eine ausreichend langsame Abgabe des Wirkstoffes zu erreichen, sind bisher komplizierte Verfahren notwendig, bei denen z.B. auf eine nicht poröse erste Polymerbeschichtung zunächst der Wirkstoff und sodann eine zweite poröse Polymerbeschichtung zur Verhinderung einer zu schnellen Wirkstoffabgabe erfolgt.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren der eingangs genannten Art derart weiter zu entwickeln, dass es den gezielten Aufbau einer funktionellen Polymerschicht gestattet, die anschließend mit einer weiteren biologisch aktiven Beschichtung, d.h. mit einer Schicht nicht kovalent gebundener Wirkstoffmoleküle, versehen wird. Die Wirkstoffabgabe wird hierbei nicht durch das Polymer beeinflusst, sondern hängt im wesentlichen von der Löslichkeit der Wirkstoffmoleküle im Gewebe ab. Bei den abzuscheidenden Wirkstoffen handelt es sich um im wesentlichen wasserunlösliche (Löslichkeit von weniger als 0,1 mg/ml in destilliertem Wasser bei 25°C) oder in Wasser nur schwer lösliche Substanzen (Löslichkeit von 0,1 bis 0,9 mg/ml destilliertem Wasser), wie z.B. Tretinoin und Tretinoinderivate, Orphanrezeptoragonisten, Elafinderivate, Corticosteroide und Steroidhormone (wie z.B. Methylprednisolon, Dexamethason, Östradiol), Taxol, Taxolderivate, Rapamune, Tacrolimus, hydrophobe Proteine oder zellproliferationsverändernde Substanzen. Die Beschichtung ist erfindungsgemäß auf Gegenstände unterschiedlicher Materialbeschaffenheit anwendbar, wie z.B. Metallen, Polymeren, Keramiken. Als Endoprothesen kommen z.B. in Betracht: Stents, Stent-grafts, Gefäßclips, Filter, Verschlusssysteme, ummantelte Stents.

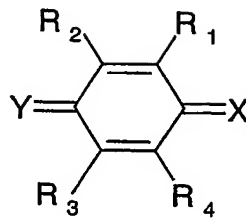
Die Aufgabe der Beschichtung mit gleichmäßiger Wirkstoffabgabe wird erfindungsgemäß bei einem Verfahren der eingangs genannten Art dadurch gelöst, dass zunächst zur Herstellung der Polymerschicht aus den Ausgangsverbindungen der allgemeinen Strukturen (1), (2) und (3) bei erhöhten Temperaturen und reduzierten Drücken im wesentlichen Monomere in der Gasphase erzeugt werden und diese anschließend durch Abkühlung spontan polymerisiert werden, mit:



(1)



(2)



(3)

$R_{1,2,3,4}$: jeweils, gleich oder verschieden voneinander, Wasserstoffatome, Halogenatome, Alkylgruppen bzw. substituierte Alkylgruppen, Arylgruppen bzw. substituierte Arylgruppen, organische Reste oder Radikale, Gruppen der allgemeinen Struktur $CO(O-M-A)$ (mit M: aliphatische oder aromatische Gruppen und A: z.B. Wasserstoff, Hydroxyl-, Amino-, Carboxylgruppen), metallierte Gruppen, Hydroxylgruppen, Aminogruppen, Carboxylgruppen, Estergruppen, Ethergruppen, Säurehalogenidgruppen, Isocyanatgruppen, schwefelhaltige Gruppen (z.B. Sulfonsäure-, Thioether-, Schwefelsäuregruppen), stickstoffhaltige Gruppen (z.B. Nitril-, Amid-, Nitro-, Nitrosamingruppen), phosphorhaltige Gruppen (z.B. Phosphorsäureester-, Phosphonatgruppen), siliziumhaltige Gruppen (z.B. Silyl-, Silyloxygruppen)

X, Y: Kohlenwasserstoffreste: z.B.: Methylen-, Isopropyliden-, Ethylengruppen, funktionalisierte Kohlenwasserstoffreste

m: Zahl der Wiederholungseinheiten = 1-20, bevorzugt 2-10, ganz bevorzugt 2-5

Bevorzugt sind folgende Gruppen für R1-R4: Wasserstoff, Halogen, C1-C6 Alkyl, C1-C3-Alkylthio-, C6-C12-Aryl-, Nitro-, Carbamoyl-, C1-C4 Alkoxy, -CN, CF₃, NH₂ -, Carboxy-, C1-C4 Alkoxycarbonyl, C1-C4 N-alkyl-carbamoyl oder C1-C5 Alkenyl

Die als Reste R1, R2, R3 oder R4 genannten Alkyl-, Alkoxy-, Alkylthio-, Alkoxycarbonyl-, N-alkyl-carbamoyl-, Alkenyl-, Alkylcarboxy- oder Alkylsulfonyl-Gruppen können verzweigt oder unverzweigt bzw. offenkettig oder cyclisch sein. Desweiteren können sie vorzugsweise Substituenten, wie z.B. Halogenatome, Cyano-, Carboxy-, Carbonyl-, Nitril-, Carbamoyl-, C1-C4-Alkoxy, Phenyl, C1-C4 Alkoxycarbonyl-, C1-C4 Alkylcarboxy-, C1-C4 N-Alkyl-carbamoyl-, C1-C4 N-Dialkylcarbamoyl-, Hydroxy-, Nitro-, SO₃H-, Ether-, Sulfamoyl-, C1-C4 N-Alkylsulfamoyl, C1-C4 Dialkylsulfamoyl, -CO-R (mit: R = OH, O-Alkyl, NH-Alkyl), Trifluormethyl-Gruppierungen oder weitere offenkettige oder cyclische Gruppierungen mit Heteroatomen (z.B. mit N, S und/oder O) aufweisen, bei denen ggf. die Heteroatome Teil eines Heterocyclus sein können. Das mögliche Vorhandensein von vorgenannten Substituenten gilt für alle als Reste R1, R2, R3 oder R4 genannten Gruppen (soweit substituierbar), insbesondere für die dort genannten Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- und C6-C12 Aryl-Gruppen.

Unter „Halogen“ wird Fluor, Chlor, Brom oder Iod verstanden.

Unter C1-C4 Alkyl sind Methyl, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl, Isobutyl-, sek. Butyl. und tert-Butyl zu verstehen.

Unter C1-C8 Alkyl sind u.a. Methyl, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl, Isobutyl-, sek. Butyl-, tert-Butyl, n-Pentyl, Isopentyl-, Neopentyl, n-Hexyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, n-Heptyl, 2-Methylhexyl, 3-Methylhexyl, 2,2-Dimethylpentyl, 2,3-Dimethylpentyl, 2,4-Dimethylpentyl-, 3,3-Dimethylpentyl, 3-Äthylpentyl, 2,2,3-Trimethylbutyl-, n-Octyl-, 2-Methylheptyl, 3-Methylheptyl, 4-

Methylheptyl-, 2,2-Dimethylhexyl-, 2,3-Dimethylhexyl-, 2,4-Dimethylhexyl-, 3,3-Dimethylhexyl-, 3,4-Dimethylhexyl-, 4,4-Dimethylhexyl-, 2-Äthylhexyl-, 3-Äthylhexyl-, 4-Äthylhexyl-, 2,2,3-Trimethylpentyl-, 2,3,3-Trimethylpentyl-, usw. sowie deren cyclische Äquivalente zu verstehen.

Unter C2-C5 Alkenyl sind u.a. Ethen, Propen, 1-Buten, (cis/trans)-2-Buten, 2-Methylpropen, 1-Penten, 2-Penten, 2-Methyl-1-buten, 3-Methyl-1-buten und 2-Methyl-2-buten sowie deren cyclische Äquivalente zu verstehen.

Unter C2-C8 Alkynyl sind u.a. Acetylen, Propin, 1-Butin, 2-Butin, 1-Pentin, 2-Pentin, 3-Methyl-1-butin-, 1-Hexin, 2-Hexin, 3-Hexin, 3,3-Dimethyl-1-butin, 1-Heptin, 2-Heptin, 3-Heptin, 1-Octin, 2-Octin, 3-Octin und 4-Octin sowie deren cyclische Äquivalente zu verstehen.

Unter C1-C4 Alkoxy sind Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, sek-Butoxy- und tert-Butoxy zu verstehen.

Unter C6-C12 Aryl sind Phenyl-, Toly-, Xylyl-, Naphthyl-, Biphenyl-Ringsysteme zu verstehen.

Je nach den verwendeten Ausgangsverbindungen liegen die zur Herstellung der Monomere benötigten Temperaturen bzw. Drücke zwischen 500 und 1000 °C und kleiner 500 Pa.

Insbesondere sind Endoprothesen mit diesen Eigenschaften für den Einsatz in menschlichen oder tierischen Gefäßen, Gefäßbypässen, Gefäßclips, Filter, Verschlußsysteme, (ummantelten) Stents, Stent-grafts, Urethern, intrahepatischen Bypässen, sowie für den Einsatz in Gallenwegen oder sonstigen Hohlorganen geeignet. Diese können aus Grundmaterial sein ausgewählt aus Metall, Metalllegierungen, Keramik oder Polymeren (z.B. Polyester, Polyamid, Polyurethan, Polyethylen, Polytetrafluoroethylen (PTFE)).

Durch das erfindungsgemäße Verfahren zur Beschichtung von endoprothetischen Gegenständen mit funktionalisierten Polymeren lässt sich im Vergleich zu herkömmlichen Verfahren eine erhöhte Konzentration an funktionellen Gruppen in genau definiertem und einstellbarem Verhältnis auf der Oberfläche darstellen, die zu einer Beladung von bioaktiven Substanzen genutzt werden können. Da bei dem schonenden Beschichtungsverfahren Nebenreaktionen nur in untergeordnetem Maße stattfinden, gelingt es, eine homogene und wohl definierte Polymeroberfläche zu erzeugen. Des weiteren ermöglicht das erfindungsgemäße Verfahren in (dieser vielleicht besser einfach ist negativ) durch Wahl geeigneter Monomere die gezielte Darstellung verschiedener funktioneller Gruppen nebeneinander. Dies erweist sich vor allem im Hinblick auf eine gleichzeitige nicht kovalente Beladung mit verschiedenen bioaktiven Substanzen als vorteilhaft, da so gewährleistet wird, dass die unterschiedlichen funktionellen Gruppen auf verschiedenste Weise mit dem Wirkstoff interagieren können. Dadurch wird eine erhöhte Beladung der Oberfläche möglich im Vergleich zu einer einfachen nackten Metalloberfläche oder einer einfachen Polymeroberfläche ohne funktionelle Gruppen.

Vorteilhaft im Rahmen der beschriebenen Erfindung kommt als Polymer Polyamino-*p*-xylylen-*co*-polyxylylen zur Anwendung, welches mit einer Schichtdicke von 10 bis 1000 nm bevorzugt 200 bis 400 nm auf die Endoprothese aufgebracht wird.

Es hat sich gezeigt, dass sich aus Dimeren der allgemeinen Strukturen (1) oder (2) mit $m = 1$, die bei Temperaturen zwischen 600 und 900 °C und Drücken kleiner 150 Pa zu Monomeren gespalten werden und anschließend bei Temperaturen kleiner 120°C polymerisiert werden, eine besonders wirksame funktionalisierte Polymeroberfläche erzeugt werden kann.

Auf dieser derart erzeugte Oberfläche lassen sich nunmehr bioaktive wasserunlösliche oder in Wasser nur schwer lösliche Wirkstoffe abscheiden. Wasserunlöslich beschreibt in diesem Zusammenhang Substanzen mit einer Löslichkeit von weniger als 0,1 mg/ml in destilliertem Wasser bei 25°C und schwer lösliche Wirkstoffe umfassen Substanzen mit einer Löslichkeit von 0,1 bis 0,9 mg/ml destilliertem Wasser. Als Substanzen kommen hierbei in Betracht:

Tretinoin und Tretinoinderivate, Orphanrezeptoragonisten, Elafinderivaten, Corticosteroide und Steroidhormone (wie z.B. Methylprednisolon, Dexamethason, Östradiol), Taxol, Taxolderivate, Rapamune, Tacrolimus, hydrophobe Proteine oder zellproliferationsverändernde Substanzen, oder andere in Wasser nicht oder schwer lösliche zellproliferationsverändernde Substanzen. Die Polymer-beschichtete Endoprothese wird zunächst mit einer Lösung des Wirkstoffes in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, wie z.B. Dimethylsulfoxid (DMSO), Dioxan, Dimethylformamid (DMF) oder Tetrahydrofuran (THF) durch Eintauchen, Besprühen oder Pipettieren benetzt. Anschließend wird die Endoprothese in Wasser getaucht, wobei der in Wasser unlösliche Wirkstoff ausfällt, sich teilweise auf der Oberfläche abscheidet und sich partiell in die Polymerschicht einlagert. Das Lösungsmittel wird von der Endoprothese während des Abscheidungs Vorgangs abgelöst. Im Rahmen des beschriebenen Verfahren kann sowohl ein einzelner Wirkstoff als auch eine Kombination an Wirkstoffen auf die Endoprothese abgeschieden werden. Die der Erfindung eigene Abscheidungsmethode unterscheidet sich von anderen Substanzbeschichtungen zum einen durch das Ergebnis der langsamen und gleichmäßigen Wirkstoffabgabe. Zum anderen sind im Zusammenhang mit beschichteten Endoprothesen bisher beschriebene Verfahren Sprüh-, Eintauch-, Pipettierungs- und Luftstromverfahren sowie das Mischen der Substanz mit der aufzutragenden Polymersubstanz (WO 00/32255, WO 00/62830, WO 98/36784). Während bei diesen Verfahren die Dauer des durchgeführten Vorganges für das Ausmaß der Wirkstoffbeladung entscheidend ist, hängt beim vorgeschlagenen Abscheidungsverfahren die aufgebracht Wirkstoffmenge von der Konzentration des Wirkstoffes in der Lösung ab. Des weiteren wurde bisher vorgeschlagen den Wirkstoff mit einem Polymer zu vermischen und diesen dann durch Abbau des Polymers freizusetzen (WO 99/21908). Die Schwierigkeit hydrophobe Substanzen aufzubringen wurde in einem anderen Fall durch die Bildung von Mizellen gelöst, welche dann wiederum aufgetragen wurden (WO 02/085337). Eine weitere Art der Substanzbeschichtung beschreibt die Verwendung negativ geladener therapeutischer Wirkstoffe und kationischer Polyelektrolyte (WO 01/49338). Die Vielzahl der verschiedenen Verfahren und die technische Komplexität der jeweiligen Verfahren macht die Schwierigkeiten deutlich, ein technisch einfaches und verlässliches Verfahren zur

Medikamenteabgabe zu entwickeln. Von sämtlichen der bisher beschriebenen Verfahren unterscheidet sich das im Rahmen dieses Patents beschriebene Abscheidungsverfahren.

Das Aufbringen eines Polymers auf eine Endoprothese entspricht dem aktuellen Wissensstand (DE 196 04 173 A1). Ebenso sind bereits verschiedene Verfahren zum Aufbringen eines Wirkstoffes auf eine Polymerschicht beschrieben worden. Hierbei besteht eine der größten Schwierigkeiten in der langsamen Wirkstoffabgabe. Diese wurde versucht dadurch zu lösen, dass eine zweite poröse Polymerbeschichtung auf die erste aufgebracht wird oder aber die erste Polymerbeschichtung die Abgabe des Wirkstoffes beeinflusst (WO 00/32255, WO 98/36784). Im Falle der vorliegenden Erfindung muss nur eine Polymerbeschichtung aufgebracht werden und die Abgabekurve des Wirkstoffes wird auch nicht durch das Polymer beeinflusst, wie bei anderen Drug-Eluting Stents sondern hängt hierbei weitgehend von der Löslichkeit der Wirkstoffmoleküle im Gewebe ab. Im Gegensatz zu anderen Medikamentenabgabe-Systemen lässt sich dadurch ein nahezu konstante Wirkstoffabgabekurve erzielen. Dadurch wird ein gleichmäßige und langdauernde Wirkung erreicht Fig (1). Ein weiterer Vorteil der beschriebenen Methode liegt darin, dass nach dem Abscheiden des Wirkstoffes, nicht unbedingt weitere Beschichtungen aufgebracht werden müssen. Die fehlende Zerstörung des Wirkstoffes während des Aufbringens einer zweiten Polymerschicht ist als besonderes Problem beschrieben worden (WO 98/36784).

Ein minimaler Rest des Wirkstoffes lagert sich bei der beschriebenen Abscheidungsmethode zusätzlich in die Polymerschicht ein und erzielt einen Langzeiteffekt.

Außerdem besteht die Möglichkeit zur Auftragung einer weiteren Polymerschicht an die funktionelle Polymerbeschichtung. Die Anbindung kann über Spacersysteme, wie z.B. Diisocyanate, Dicarbonsäurechloride oder Disuccinimidylester, oder unter Verwendung aktivierender Kopplungsreagenzien, wie z.B. EDC oder DDC, erfolgen. Unter einem Spacersystem ist dabei ein Molekül zu verstehen, das zu einer chemischen Verknüpfung zwischen der funktionellen Polymeroberfläche und dem aufzutragenden Polymer geeignet ist. Die Anbindung der Spacer erfolgt über funktionelle Gruppen, z.B. Hydroxy-, Amino- oder

Carboxylgruppen der Polymeroberfläche. Unter aktivierenden Kopplungsreagenzien sind solche Substanzen zu verstehen, die eine direkte chemische Verknüpfung des aufzutragenden Polymers an die funktionellen Gruppen der polymerbeschichteten Oberfläche erzeugen.

Das auf der funktionellen Polymerbeschichtung angebundene zweite Polymer kann zur Beladung mit einem Wirkstoff genutzt werden, der *in-vivo* an seine Umgebung abgegeben werden kann. Zur Beladung können z.B. Hydrogele verwendet werden, die temperaturabhängig ihre Konfiguration ändern. Bei niedrigen Temperaturen (unter Körpertemperatur) besitzt das Polymer eine offene Struktur, in die der Wirkstoff in gelöster Form eingebracht werden kann (Beladung). Bei Erhöhung der Temperatur verschließt sich das Polymer, der Wirkstoff bleibt auf der Endoprothesenoberfläche derart eingeschlossen, dass er verzögert über einen längeren Zeitraum an seine Umgebung abgegeben wird.

Zur verbesserten Haftung und zur Vergrößerung der Oberfläche können die Außenseite des Stents sowie ggf. auch die Innenseite eine Oberflächenstrukturierung bzw. -profilierung aufweisen. Diese Strukturierung kann aus kleinen Vertiefungen oder Profilierungen bestehen, die die Haftung bzw. Aufnahmefähigkeit der Wirkstoffe verbessern. Eine Strukturierung auf der Außenseite des Stents kann mechanisch, thermisch oder chemisch erreicht werden. Eine Profilierung auf der Innenseite kann in gleicher Weise erfolgen. Hierbei handelt es sich zum Beispiel um kleine Vertiefungen auf der Außenseite des Stents mit einer Tiefe von 5-50 µm und einer Breite von 5-50 µm.

Hinsichtlich des Auftragens eines oder mehrerer der oben genannten Wirkstoffe auf der Stentoberfläche bieten sich hierzu folgende Verfahren an:

Die Wirkstoffabscheidung findet auf einer glatten bzw. strukturierten Stentoberfläche statt, die mit einem Polymer - wie z.B. Polyamino-*p*-xylylen-*co*-polyxylylen - funktionell beschichtet ist.

Einbringen der/des Wirkstoffe(s) in eine zweite Polymerschicht, welche an der glatten bzw. strukturierten und funktionell polymerbeschichteten Stentoberfläche kovalent gebunden ist.

Die Erfindung wird weiter anhand der beigefügten Figuren beschrieben:

Fig. 1 beschreibt die Abgabekurve von Tretinoin, welches mittels Abscheidungsverfahren auf eine polymerbeschichtete Stentoberfläche aufgebracht wurde; Abgabemedium PBS-Puffer (pH 7,4).

Zur weiteren Erläuterung der Erfindung dienen die nachfolgenden Ausführungsbeispiele:

Beispiel 1:

Zur Beschichtung einer Endoprothese wird das Dimere 4-Amino-[2,2]-paracyclophan bei 700°C und 20 Pa in reaktive Monomere gespalten und polymerisiert anschließend auf der auf etwa 20°C gekühlten Stentoberfläche. Die angestrebte Dicke der Polymerbeschichtung beträgt vorteilhaft 10 bis 1000 nm, noch vorteilhafter 200 bis 400 nm. Die nachfolgende nicht kovalente biologische Beschichtung der Oberfläche erfolgt mit Tretinoin oder Tretinoinderivaten. Der mit einer Lösung des Wirkstoffes in Dimethylsulfoxid (DMSO) benetzte polymer-beschichtete Stent wird in Wasser getaucht, wobei der in Wasser unlösliche Wirkstoff ausfällt, sich teilweise auf der Oberfläche abscheidet und sich partiell in die Polymerschicht einlagert.

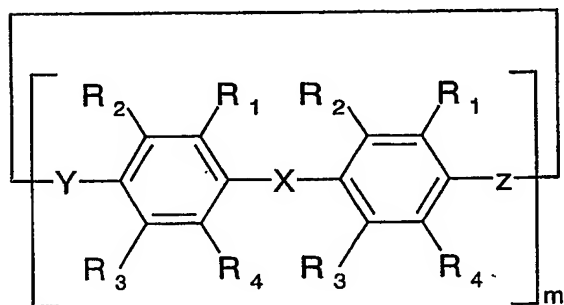
Beispiel 2:

Zur Beschichtung eines Stents wird das Dimere 4-Amino-[2,2]-paracyclophan bei 700 °C und 20 Pa in reaktive Monomere gespalten und polymerisiert anschließend auf der auf etwa 20 °C gekühlten Stentoberfläche. Die angestrebte Dicke der Polymerbeschichtung beträgt vorteilhaft 10 bis 1000 nm, noch vorteilhafter 200 bis 400 nm. Durch direkte kovalente Kopplung oder über ein Spacersystem wird eine zweite Polymerschicht aufgebracht, die aufgrund ihrer

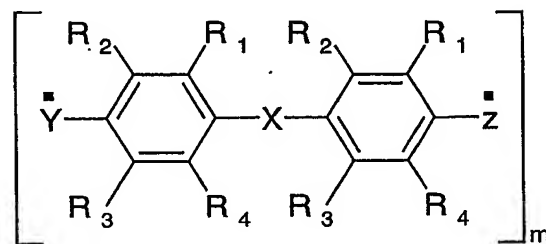
offenen Struktur bei niedriger Temperatur ($< 36^{\circ}\text{C}$) zur Aufnahme von Wirkstoffmolekülen befähigt ist und bei höherer Temperatur $\geq 36^{\circ}\text{C}$ eine geschlossene Struktur aufweist, die die Wirkstoffmoleküle einschließt. Zur Wirkstoffbeladung wird der so mit dem zweiten Polymer ausgerüstete Stent bei $< 36^{\circ}\text{C}$ mit einer Lösung des Wirkstoffes inkubiert und im Medium der Wirkstofflösung auf eine Temperatur ≥ 36 gebracht. Auf diese Weise werden Wirkstoffmoleküle auf der Stentoberfläche eingeschlossen.

Patentansprüche

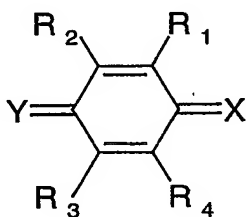
1. Verfahren zur Erzeugung von bioaktiven Oberflächen auf Gefäßendoprothesen, wobei die Gegenstände zunächst mit einer funktionalisierten Polymerschicht und anschließend mit einer weiteren wirkstoffhaltigen Schicht versehen werden, dadurch gekennzeichnet, dass zur Herstellung der funktionellen Polymerschicht aus den Ausgangsverbindungen der allgemeinen Strukturen (1), (2) und/oder (3) bei erhöhten Temperaturen und reduzierten Drücken im wesentlichen Monomere in der Gasphase erzeugt und diese anschließend durch Abkühlung bei reduzierter Temperatur polymerisiert werden, mit:



(1)



(2)



(3)

$R_{1,2,3,4}$: jeweils, gleich oder verschieden voneinander, Wasserstoffatome, Halogenatome, Alkylgruppen bzw. substituierte Alkylgruppen, Arylgruppen bzw. substituierte Arylgruppen, organische Reste oder Radikale, Gruppen der allgemeinen Struktur $CO(O-M-A)$ (mit M: aliphatische oder aromatische Gruppen und A: z.B. Wasserstoff, Hydroxyl-, Amino-, Carboxylgruppen), metallierte Gruppen, Hydroxylgruppen, Aminogruppen, Carboxylgruppen,

Estergruppen, Ethergruppen, Säurehalogenidgruppen, Isocyanat- gruppen, schwefelhaltige Gruppen (z.B. Sulfonsäure-, Thioether-, Schwefelsäurerestgruppen), stickstoffhaltige Gruppen (z.B. Nitril-, Amid-, Nitro-, Nitrosamingruppen), phosphorhaltige Gruppen (z.B. Phosphorsäureester-, Phosphonatgruppen), siliziumhaltige Gruppen (z.B. Silyl-, Silyloxygruppen)

X, Y: Kohlenwasserstoffreste: z.B.: Methylen-, Isopropyliden-, Ethylengruppen, funktionalisierte Kohlenwasserstoffreste

m: Zahl der Wiederholungseinheiten = 1-20

wobei die zur Herstellung der Monomere benötigten Temperaturen bzw. Drücke zwischen 500 und 1000°C liegen und kleiner 500 Pa sind.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Dimere der Struktur (1) oder (2) mit $n = 1$ bei Temperaturen zwischen 600 und 900 °C und Drücken kleiner 100 Pa zu Monomeren gespalten werden, und die anschließende Polymerisation bei Temperaturen kleiner 120°C durchgeführt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das auf der Gefäßendoprothese abgeschiedene funktionelle Polymer vorteilhaft eine Schichtdicke zwischen 10 bis 1000 nm aufweist, noch vorteilhafter eine Schichtdicke von 200 – 400 nm.

4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass zur Abscheidung der Wirkstoffschicht der mit einer Lösung der/des Wirkstoffe(s) in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, wie Dimethylsulfoxid (DMSO), Dioxan, Dimethylformamid (DMF) oder Tetrahydrofuran (THF), benetzte polymer-beschichtete Stent in Wasser getaucht wird, wobei der in Wasser unlösliche Wirkstoff ausfällt, sich teilweise auf der Oberfläche abscheidet.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass durch hydrophobe und elektrostatische Wechselwirkungen mit den funktionellen Gruppen der funktionellen Polymerbeschichtung eine höhere Wirkstoffbeladung und Wirkstoffadhäsion im Vergleich zur nicht beschichteten Oberfläche erreicht wird.
6. Verfahren nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass sich der/die Wirkstoffe zusätzlich partiell in die Polymerschicht einlagert.
7. Verfahren nach Anspruch 4, 5 oder 6 dadurch gekennzeichnet, dass wasserunlösliche oder in Wasser nur schwer lösliche Wirkstoffe, wie z.B. Tretinoin und Tretinoinderivate, Orphanrezeptoragonisten, Elafinderivate, Corticosteroide und Steroidhormone (wie z.B. Methylprednisolon, Dexamethason, Östradiol), Taxol, Taxolderivate, Rapamune, Tacrolimus, hydrophobe Proteine oder zellproliferationsverändernde Substanzen verwendet werden.
8. Verfahren nach Anspruch 4, 5 und 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Kinetik der Wirkstofffreigabe *in-vivo* von der Gefäßendoprothesenoberfläche durch die Schwerlöslichkeit der/des Wirkstoffes in wässrigen Medien bestimmt wird.
9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei der wirkstoffhaltigen Schicht um eine weitere Polymerschicht handelt, die dadurch erzeugt wird, dass sie direkt kovalent oder über ein Spacersystem kovalent an die funktionelle Polymerbeschichtung gebunden wird und anschließend mit Wirkstoff beladen wird.
10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem kovalent gebundenen Polymer um ein thermosensitives Polymer handelt, dass bei einer Temperatur unterhalb von 36°C im wirkstoffhaltigen Medium eine offene Struktur aufweist, in die Wirkstoffmoleküle aufgenommen werden können, und bei Temperaturen $\geq 36^\circ\text{C}$ eine geschlossene Struktur aufweist, in der Wirkstoffmoleküle eingeschlossen sind.

11. Verfahren nach Anspruch 9 und 10, dadurch gekennzeichnet, dass Wirkstoffe wie Tretinoin und Tretinoinderivate, Orphanreceptoragonisten, Elafinderivate, Corticosteroide und Steroidhormone (wie z.B. Methylprednisolon, Dexamethason, Östradiol), Taxol, Taxolderivate, Rapamune, Tacrolimus, hydrophobe Proteine oder zellproliferationsverändernde Substanzen verwendet werden.

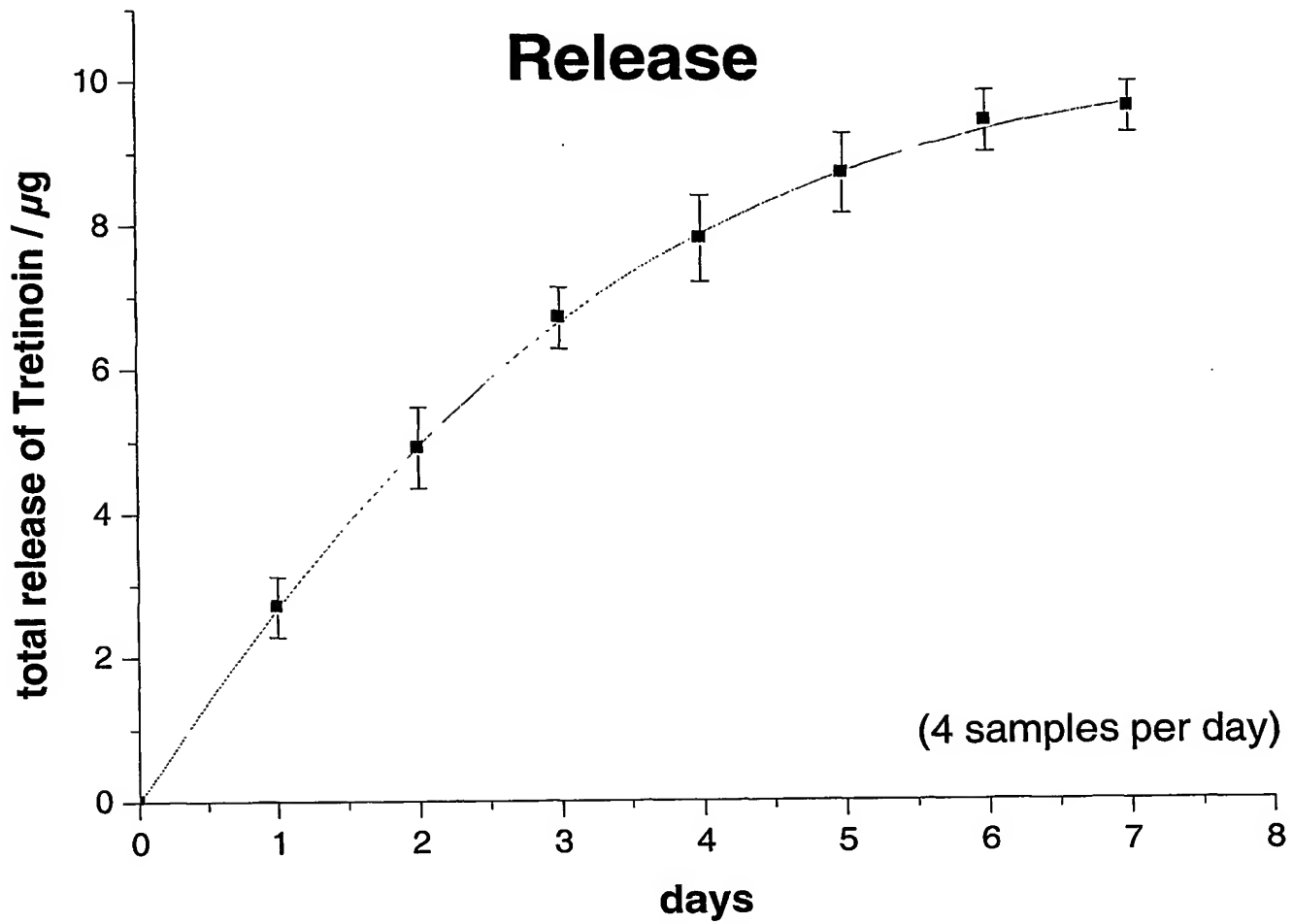


Fig 1. Abgabekurve von Tretinoin , welches mittels Abscheidungsverfahren auf eine polymerbeschichtete Stentoberfläche aufgebracht wurde; Abgabemedium PBS-Puffer (pH 7,4).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

DE 03/00848

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61L31/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61L A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 196 04 173 A (HOECKER HARTWIG PROF DR) 7 August 1997 (1997-08-07) cited in the application	1-3,9-11
Y	the whole document	1-11
Y	WO 01 49268 A (IMARX THERAPEUTICS INC) 12 July 2001 (2001-07-12) page 1, line 6-17 page 5, line 27-31 page 14, line 18 -page 15, line 24 page 26, line 11-20 page 27, line 4-6,25,31 page 29, line 15,18,20 page 42, line 1,17-19 examples 16-18	1-11
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 July 2003

Date of mailing of the international search report

30/07/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Böhm, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

DE 03/00848

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 231 600 B1 (ZHONG SHENG-PING) 15 May 2001 (2001-05-15) column 1, line 21-25 column 2, line 43-53 column 3, line 24-31 -----	1-11
A,P	WO 02 085337 A (UNIV BRITISH COLUMBIA ;BURT HELEN M (CA); JACKSON JOHN K (CA); ZAS) 31 October 2002 (2002-10-31) abstract claims -----	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

DE 03/00848

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE 19604173	A	07-08-1997	DE	19604173 A1	07-08-1997
WO 0149268	A	12-07-2001	AU	2458501 A	16-07-2001
			CA	2395132 A1	12-07-2001
			EP	1246608 A1	09-10-2002
			WO	0149268 A1	12-07-2001
			US	2003059465 A1	27-03-2003
			US	2002041898 A1	11-04-2002
US 6231600	B1	15-05-2001	US	6048620 A	11-04-2000
			US	5702754 A	30-12-1997
			US	6468649 B1	22-10-2002
			US	2002013549 A1	31-01-2002
			AU	699836 B2	17-12-1998
			AU	4563396 A	29-08-1996
			CA	2169324 A1	23-08-1996
			DE	69617070 D1	03-01-2002
			DE	69617070 T2	11-04-2002
			EP	1121947 A1	08-08-2001
			EP	0728487 A1	28-08-1996
			FI	960595 A	23-08-1996
			JP	8317970 A	03-12-1996
			US	6099563 A	08-08-2000
			US	6179817 B1	30-01-2001
			US	5869127 A	09-02-1999
WO 02085337	A	31-10-2002	WO	02085337 A1	31-10-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

DE 03/00848

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61L31/16

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61L A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 196 04 173 A (HOECKER HARTWIG PROF DR) 7. August 1997 (1997-08-07) in der Anmeldung erwähnt	1-3,9-11
Y	das ganze Dokument	1-11
Y	WO 01 49268 A (IMARX THERAPEUTICS INC) 12. Juli 2001 (2001-07-12) Seite 1, Zeile 6-17 Seite 5, Zeile 27-31 Seite 14, Zeile 18 -Seite 15, Zeile 24 Seite 26, Zeile 11-20 Seite 27, Zeile 4-6,25,31 Seite 29, Zeile 15,18,20 Seite 42, Zeile 1,17-19 Beispiele 16-18	1-11



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. Juli 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

30/07/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Böhm, I

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ERGEBENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 6 231 600 B1 (ZHONG SHENG-PING) 15. Mai 2001 (2001-05-15) Spalte 1, Zeile 21-25 Spalte 2, Zeile 43-53 Spalte 3, Zeile 24-31 ---	1-11
A,P	WO 02 085337 A (UNIV BRITISH COLUMBIA ;BURT HELEN M (CA); JACKSON JOHN K (CA); ZAS) 31. Oktober 2002 (2002-10-31) Zusammenfassung Ansprüche -----	1-11

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

DE 03/00848

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 19604173	A	07-08-1997	DE	19604173 A1	07-08-1997
WO 0149268	A	12-07-2001	AU	2458501 A	16-07-2001
			CA	2395132 A1	12-07-2001
			EP	1246608 A1	09-10-2002
			WO	0149268 A1	12-07-2001
			US	2003059465 A1	27-03-2003
			US	2002041898 A1	11-04-2002
US 6231600	B1	15-05-2001	US	6048620 A	11-04-2000
			US	5702754 A	30-12-1997
			US	6468649 B1	22-10-2002
			US	2002013549 A1	31-01-2002
			AU	699836 B2	17-12-1998
			AU	4563396 A	29-08-1996
			CA	2169324 A1	23-08-1996
			DE	69617070 D1	03-01-2002
			DE	69617070 T2	11-04-2002
			EP	1121947 A1	08-08-2001
			EP	0728487 A1	28-08-1996
			FI	960595 A	23-08-1996
			JP	8317970 A	03-12-1996
			US	6099563 A	08-08-2000
			US	6179817 B1	30-01-2001
			US	5869127 A	09-02-1999
WO 02085337	A	31-10-2002	WO	02085337 A1	31-10-2002